Ueber

# einen Fall von Bronzediabetes.

---

**INAUGURAL-DISSERTATION**

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

ACAD.
LUGD BAT.
BIBL.

VON

**Paul Wilhelm Schneider**
aus Markvippach.
Unterarzt b. 1. Kurhess. Feld.-Art. Rgt. Nr. 11.

Tag der Promotion: 24. Juni 1914.

---

Emil Ebering, Berlin NW., Mittelstr. 39.

Gedruckt mit Genehmigung

der

**Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.**

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **His.**

Meiner lieben Mutter.

Im Jahre 1882 berichteten Hanot und Chauffard, nachdem vorher Trousseau einen ähnlichen Fall beschrieben hatte, über eine „Cirrhose hypertrophique pigmentaire" bei Diabetes mellitus als ein besonderes Krankheitsbild, das sich besonders durch Melanodermie und eine starke Pigmentierung der cirrhotischen Leber auszeichnen sollte. Die Pigmentbildung beruhe auf einer Ernährungsstörung der Leberzellen, die durch Hyperglykämie, Blutveränderung und durch diabetische Arteriitis bewirkte Zirkulationsstörungen bedingt wäre und zu einer Hypergenese bzw. Dysgenese des Pigmentes führte. Die Leber sei der Herd dieser Pigmentbildung, und auf embolischem Wege würde die Pigmentierung anderer Organe herbeigeführt. In dem Falle von Hanot und Chauffard fand sich ein normales Pankreas, Ikterus und besonders reichliches Pigment an der großen Kurvatur des Magens.

Schon vorher hatte Quincke einen Fall von Diabetes mellitus mit „Siderosis" im Jahre 1877 veröffentlicht. Er fand in den Leberzellen sehr viele feine, oft auch zu größeren Klumpen zusammengeballte braune Körnchen, die sich auf Zusatz von Schwefelammonium schwarzbraun färbten, also eisenhaltig waren. Auch in den Kapillaren fanden sich derartige Pigmentbildungen, die häufig von einer deutlich erkennbaren Protoplasmamasse umgeben wurden. Noch in vielen anderen Organen, z. B. in den Zellen der Milz, des Pankreas, der Speicheldrüsen, der Schilddrüse, der Lymphdrüsen, des Knochenmarks, des Plexus chorioideus und den Herzmuskelfasern konnte er Pigment nachweisen. Er glaubte, daß das Pigment in gelöster Form auf dem Blutwege den Zellen zugeführt worden sei. Besonders bemerkenswert war sein Fall dadurch, daß sich keine Haut-

pigmentierung und nur eine geringe Vermehrung des interstitiellen Lebergewebes, aber keine deutliche Cirrhose fand.

Im Jahre 1885 berichtete Letulle über ähnliche Fälle von „diabète bronzé", von denen sich einer dadurch auszeichnete, daß er deutliche Lebercirrhose und Pigmentbildung zeigte, aber kein Diabetes nachweisbar war. Er fand eine Reduktion des Blutfarbstoffs, eine Hautfarbe ähnlich der bei Morbus Addisonii und sklerosierende bzw. atrophische Veränderungen im Pankreas. Er glaubt, daß der Diabetes die Ursache für eine Entartung des Hämoglobins sei, die zur Pigmentbildung führe, namentlich wenn gleichzeitig eine Cirrhose der Leber besteht. Die embolische Verbreitung des Pigments von der Leber aus weist er zurück und ist vielmehr der Ansicht, daß das Pigment in den einzelnen Organen selbst gebildet werde. Als Beweis dient ihm die Erscheinung, daß sich beim „diabète bronzé" nie eisenhaltiges Pigment an den Stellen nachweisen lasse, wo sich normalerweise eisenfreies Pigment fände (Locus caeruleus, Substantia nigra, Pigmentschicht der Nebennieren, Epidermis). Nach seiner Ansicht findet in den Leberzellen keine Hypergenese von Pigment statt, da die pigmentiertesten Zellen ja abgestorben wären und eine Pigmentüberladung der Leberzellen schnell zu ihrer Degeneration führt. Es findet also in diesen Leberzellen mehr eine Aufspeicherung als eine Entstehung von Pigment statt. Ein Fall war noch dadurch bemerkenswert, daß sich 2 Monate lang kein Zucker im Urin feststellen ließ.

In bezug auf die Entstehung des Pigments ist ein sonst nicht hierher gehörender Fall von Tillmanns sehr interessant. Es fanden sich nach einem schweren Trauma reichliche Blutextravasate in der Muskulatur und eine Ablagerung von Blutpigment in vielen Organen, am reichlichsten in der Leber und in den Lymphdrüsen, spärlicher in der Milz, im Herz und im Pankreas. Schon nach kurzer Zeit stellten sich besonders im interstitiellen Gewebe der Leber Veränderungen ein, die ganz das Bild einer beginnenden Cirrhose boten.

Hanot und Schachmann, die 1887 einen Fall von

„diabète bronzé“ veröffentlichten, sind der Ansicht, daß die Pigmentierung der Leberzellen zur vollsten Ausbildung des Diabetes gehöre, dieser jedoch meist schon zum Tode führe, bevor das Endstadium erreicht sei. Die Haut ihres Patienten war erdfarben-bronzeähnlich verfärbt, das Pankreas war völlig normal. Die Ursache der Cirrhose sehen sie in einem durch den Zucker im Lebervenenblute verursachten Reiz, während erstere wieder zu einer Blutveränderung und Pigmentbildung Anlaß gäbe. Dieses Pigment wird auf embolischem Wege nach anderen inneren Organen verschleppt. Sie finden in ihrer Theorie auch die Erklärung dafür, daß die in der Nähe der Venae intralobulares gelegenen Partien stets am stärksten verändert sind.

In der Lebercirrhose sehen Brault und Galliard die primäre Erkrankung, von der der Diabetes abhängig ist, während dieser wiederum als ätiologisches Moment für den Blutzerfall in Betracht kommt, jedoch gemeinsam mit der Cirrhose. Diese steht vor allem in Beziehung zur Verteilung des Blutpigmentes.

In zwei von ihnen genau untersuchten Fällen fanden sie cirrhotische Veränderungen der Leber, dagegen ein völlig normales, pigmentfreies Pankreas.

Ein von Barth publizierter Fall von Bronzediabetes war durch gleichzeitig bestehende Miliartuberkulose kompliziert. Es fand sich am ganzen Körper eine braune bis grauschwarze Pigmentierung der Haut mit metallischen Reflexen. Besonders dunkel waren Gesicht, Schläfengegend und Skrotum verfärbt, während der Rumpf und die Gliedmaßen ein wenig heller erschienen. Die Schleimhäute zeigten normale Färbung. Leber und Pankreas zeichneten sich durch einen besonders dunkelbraunen Ton aus, dagegen war nur die Leber cirrhotisch verändert. Das Pankreas war intakt. Ueber die Art des Pigmentes sind keine näheren Untersuchungen angestellt worden.

Eingehendere Untersuchungen über das chemische Verhalten des Pigmentes stellte v. Recklinghausen an. Schon früher war der Unterschied zwischen Pigmenten gemacht

worden, die eine Reaktion auf Eisen gaben, und solchen, bei denen diese Probe negativ ausfiel: „eisenhaltigem“ und „eisenfreiem“ Pigment, von denen das zweite, auch Haemofuscin genannt, aus dem ersten, dem Haemosiderin im Laufe der Zeit entstehen sollte. Auf der Heidelberger Naturforscher-Versammlung berichtete er über 12 derartige Fälle von „Haemochromatose“, einem Zustand, der durch das Vorkommen pathologischer brauner Pigmentierungen in sämtlichen Organen charakterisiert wurde. Dieses Pigment stammte aus dem Blutfarbstoff, und zwar käme es nicht allein bei Diabetes, sondern auch bei Kachexien, Tuberkulose, Karzinom, Alkoholismus usw. vor. Daß ein Uebergang aus dem Haemosiderin in Haemofuscin stattfinden könne, hält er für möglich.

Jürgens erblickte in der Haemochromatose ein eigenes Krankheitsbild und fand namentlich viel Pigment im Darmkanal, der dunkelrotbraun erschien. Erst sekundär führe die Erkrankung zu Ernährungsstörungen, besonders in der Leber, die sich braun verfärbte und so viel Farbstoff enthalten könne, daß Melanodermie entstände.

Einen sehr beachtenswerten Fall beobachtete Hernandez Gonzales 1892. Im Beginn traten Durchfälle auf, während später 9 Monate lang jegliche Zuckerausscheidung fehlte. Die Nebennieren waren bei der Sektion völlig normal bis auf eine starke Pigmentierung der Rinde. Auch das Peritoneum soll verfärbt gewesen sein. Die Ursache für die Haemochromatose sieht Gonzales in der diabetischen Kachexie. Gereizt durch die Ueberladung der portalen Lymphgefäße mit Pigmentkörnchen kommt es dann zu einer Wucherung und Verdickung der Gefäßwände und des interacinösen Gewebes, also erst sekundär zur Cirrhose. Ferner glaubt er, daß die Pigmentanhäufungen in drüsigen Organen, wie Speichel- und Schweißdrüsen, im Pankreas und in der Leber nur zum Zweck der Entfernung und Ausscheidung stattfänden respektive nur Abladungsvorgänge wären.

Eine ganz entgegengesetzte Anschauung vertritt Palma

(1893), der zwei Fälle dieser in ihrem Wesen rätselhaften Krankheit mitteilt. Er beobachtete bei beiden Fällen Diabetes, Lebercirrhose und abnorme Hautpigmentierungen. Beide waren Alkoholiker und zeigten deutlichen Ikterus, dagegen Pigment außer in den Nieren in weiter keinen inneren Organen. Er hält Diabetes und Lebercirrhose für zwei zufällig nebeneinander auftretende Krankheiten und faßt das Ganze nicht als ein besonderes Krankheitsbild auf, da ja auch Cirrhose ohne Diabetes Pigmentbildung bewirken könnte. Die eigentümliche Färbung der Haut würde er „auf den Schwund ihrer Turgeszenz bei Diabetikern zurückführen". Seine Fälle zeigten eine ausgesprochene schwärzlich-braune Hautfärbung.

Mit der Natur der Pigmente beschäftigte sich B u ß (1894) eingehender. Er wies Pigment in der Prostata und atrophische bzw. sklerosierende Veränderungen im Pankreas nach und nimmt eventuell eine primäre Schädigung der roten Blutkörperchen an. Er konnte feststellen, daß deutliche Uebergänge aus Haemosiderin in Haemofuscin bestanden, häufig sogar in derselben Zelle. Der Eisengehalt eines Pigmentes ist ihm nicht von großer Bedeutung, denn in früheren Stadien soll es meist eisenhaltig sein, wie das der Parenchymzellen, später dagegen, wie in den Muskeln und Gefäßen, meist eisenfrei. Betreffs des Wesens und der Entstehung des Bronzediabetes kommt er jedoch zu keinem sicheren Resultat, glaubt aber, daß „die Haemochromatose prädisponierend für Diabetes sei". Er stellte noch fest, daß das Pigment sich mit Methylenblau färben läßt.

Sehr genau beschrieben M o s s é und D a u n i c einen Patienten mit Bronzediabetes 1895, dessen Geschichte ich hier kurz anführen möchte. Es handelte sich um einen sonst gesunden Potator, bei dem zuerst Polyurie, gesteigerter Hunger und Durst, gleichzeitige Kräfteabnahme und immer zunehmende Dunkelfärbung der Haut beobachtet wurden, etwas später Durchfälle und Erbrechen. Er magerte sehr rasch ab, die Haut nahm eine fast schieferige Farbe an (foncée), so daß er einem Mulatten glich. Wangen- und Lippenschleimhaut dagegen

waren kaum dunkler als vorher. Im Hypochondrium und in der Nabelgegend traten heftige Schmerzen auf, der Urin war klar und stark vermehrt. 4—5 Liter täglich. Reichlicher Zucker- und Harnstoffgehalt. Innerhalb eines Jahres Exitus.

Bei der Sektion fand sich eine gleichmäßig dunkelbraune, eigentümlich trockene Haut, normale Schleimhaut. In der 1800g schweren, dunkelroten, an der Oberfläche granulierten Leber deutliche Sklerose und Durchsetzung mit viel Bindegewebe, ferner glasig durchscheinende Glykogeninfiltrationen. An den etwas verkleinerten Nieren eine glatte Oberfläche und grau erscheinende Rindensubstanz, während die Nebennieren normal erschienen. Im Pankreas war eine geringe Sklerose nachweisbar und geringe gelbliche Verfärbung.

Mikroskopisch fanden sich in der Leber zahlreiche Bindegewebszüge, die eine scharfe Trennung der einzelnen Läppchen und Inseln bewirkten. Die Leber bot das typische Bild der hypertrophischen Cirrhose. Zwischen den Balken befanden sich mit Pigment erfüllte neugebildete Gallenkanälchen, ferner feine Aeste der Pfortader und Leberarterie mit dickeren Wandungen. Die in den Balken sich findenden Pigmentgranulationen schienen durch die Cirrhose und die Pigmentinfiltration zugrunde gegangene Epithelzellen zu sein. Stark geschädigt waren auch die den fibrösen Balken benachbarten Leberzellen; sie erschienen komprimiert, mit Pigment erfüllt und teilweise sogar in Pigmentschollen verwandelt. In weiterer Entfernung von den Balken fand sich nur eine geringe Pigmentierung. Einige größere Zellhaufen zeigten glykogene Infiltration.

Auch das Pankreas zeigte mikroskopisch deutliche Cirrhose und Pigmentinfiltration, während sich in den Nieren reichlich Glykogen und wenig Pigment nachweisen ließ. Eine besonders starke Pigmentinfiltration fand sich in der Rinde der Nebennieren, wo an Stelle von Zellen stellenweise nur Pigmentschollen nachweisbar waren.

Reichlich pigmentiert war in der Haut die Dermis, in der die Pigmentschollen stellenweise zur Erweiterung und sogar

zur Verstopfung der feineren Arterien geführt hatten. Auch im benachbarten Zellgewebe fanden sich kleinere Pigmentschollen, während die Epidermis abgesehen von der den Papillen aufsitzenden Zylinderzellenschicht des Rete Malpighii pigmentfrei war.

Den Ursprung des Pigmentes sehen Mossé und Daunic in Veränderung und Zerfall des Hämoglobins; es entsteht da, wo das veränderte Hämoglobin aus den Gefäßen austreten kann und besonders da, wo normalerweise schon eine Ansammlung und Umbildung des Hämoglobins statthat: z. B. im Blut und in der Leber. Der Eisengehalt beweist ihnen den Ursprung des Pigmentes aus dem Hämoglobin.

Bei dem Syptomenkomplex des „diabète bronzé" halten sie den Diabetes und die Haemochromatose für primäre Erkrankungen; die Pigmentinfiltrationen der mit der Blutbildung und -reinigung in Beziehung stehenden Organe bewirkt deren Sklerose und eine Funktionsstörung, wodurch der rasche Krankheitsverlauf bedingt wird. „Dans ces diabètes la coexistence de la mélanémie et de l'hyperglycémie contribue pour une très grande part à la production de cette cirrhose qui souvent pourrait être effet au lieu de cause." Bei dem rapiden Verlauf der Erkrankung halten Mossé und Daunic eventuell auch eine primäre Störung des Nervensystems, und zwar des Sympathicus abdominalis nicht für ganz ausgeschlossen, ebenso wie das ganze Krankheitsbild möglicherweise auf einer Pankreasveränderung beruhen könnte.

Während bisher das Bild des Bronzediabetes nur bei Männern in höheren Lebensaltern gefunden wurde, beschrieben Massary und Poitier 1895 einen Fall von einem nur 30jährigen Menschen, der sich noch dadurch auszeichnete, daß auch die Mundschleimhaut reichliche Pigmentierung zeigte. Auch sie wiesen Eisen im Pigment nach.

In dem im gleichen Jahre veröffentlichten Falle von Acard fand sich unter anderem reichlich Pigment im Peritoneum und in der Haut, die eine charakteristische graue Farbe hatte. Wäh-

rend die Nebennieren völlig normal gefunden wurden, zeigten Leber und Pankreas atrophische, sklerosierende Veränderungen. In vielen Blutpräparaten sah er nur einmal eine pigmenthaltige Zelle. Er kommt zu dem Ergebnis, daß die Haemochromatose als primäre Erkrankung zur Pankreatitis führt, die für den Diabetes verantwortlich zu machen ist; dieser ist aber trotzdem im Krankheitsbilde der Haemochromatose ein „phénomène accessoire et inconstant". Diese Behauptung unterstützt beim Fall von Marie Acard die Tatsache, daß die Hautfärbung schon vor dem Diabetes auftrat. Auch er konnte den Nachweis erbringen, daß das Pigment aus dem Blutfarbstoff entstanden war.

Die Vorgänge bei der Bildung des Pigmentes beobachtete an einer Reihe von Untersuchungen Biondi (1895). Er ging aus von der Theorie Quinckes über die „Siderosis"; daß nämlich durch die Leukocyten und Zellen der Milz und des Knochenmarkes rote Blutkörperchen zerstört und in Eisenalbuminate umgewandelt würden, die teilweise zur Neubildung roter Blutkörperchen dienten, teilweise durch die Leber ausgeschieden würden. Sei nun die Ausscheidung durch die Leberzellen gestört oder finde eine Zunahme der Zerstörung roter Blutkörperchen oder verminderte Bildung neuer aus den alten Stoffen statt, so müsse Siderosis eintreten. Dieses im Ueberschuß vorhandene Pigment werde nun teils durch andere Drüsen entfernt, teils fände es sich in der Leber, im Blut oder könne ferner auch in anderen Organen abgelagert werden.

Biondi kommt zu dem Ergebnis, daß das Pigment meistens ein Oxyhydrat, seltener ein Albuminat des Eisens sei und sich nur in geschädigten Leberzellen finden könne, während gesunde Zellen die Kraft besäßen das Pigment ebenso wie das Bilirubin abzusondern. Das Vorkommen von Pigment in anderen Organen dagegen ist „nicht der Ausdruck einer örtlichen Umbildung der färbenden Substanz des Blutes, sondern die Folge der Uebertragung des in der Leber ausgearbeiteten eisenhaltigen Pigmentes durch das Blut."

Auscher und Lapicque zeigten, wie schon Quincke, daß das Pigment sich mit Schwefelammonium schwarz färbte, also eisenhaltig war. Sie unterscheiden jedoch zwei Arten von Pigment, ein gelbes und ein schwarzes, von denen sie das erstere isolieren konnten, wenn sie Leberteile mit heißer Natronlauge kochten. Sie hielten es für kolloidales Eisenhydrat. Ganz verschieden davon sei das schwärzliche, viel seltener vorkommende Pigment, das besonders im Peritoneum und in der Darmserosa nachgewiesen wurde und dem bei Malaria und dem Melanin gleichen sollte. Es gab keine Eisenreaktion, wurde durch Reduktionsmittel entfärbt, durch Oxydation wieder gefärbt und war durch Kochen mit Natronlauge nicht auszufällen, da es sich in Alkalien löste.

Die Beschreibung eines weiteren Falles finden wir bei Marie (1895). Es handelte sich um einen älteren Alkoholiker, bei dem neben großem Durst zuerst ein grauer Ton der Hautfarbe bemerkt wurde. Später wurde Leber- und Milzvergrößerung, geringer Aszites und Zucker nachgewiesen. Kurz vor dem Tode fanden sich nur noch Spuren von Zucker. Bei der Sektion sah man eine 2200 g schwere, cirrhotische Leber und ein sklerosiertes Pankreas. Beide Organe waren stark pigmentiert. Auf Grund seiner Erfahrungen schreibt Marie dem Alkohol einen wesentlichen Einfluß auf die Entstehung des Bronzediabetes zu, der fast nur Männer zwischen dem 40. und 60. Lebensjahre beträfe. Die Anfangssymptome seien die des Diabetes: „sécheresse de la bronche et polydipsie, polyurie, polyphagie.“ Zu Beginn der Erkrankung fände sich stets reichlich Zuckergehalt, der um so geringer würde, je mehr sich die Krankheit dem Ende näherte; ja schließlich in den letzten Tagen könne er ganz verschwinden. Andere Symptome des Bronzediabetes sind ihm „Ballonnement du ventre“ und „dureté ligneuse“ der hypertrophischen Leber. Es handelt sich nach seiner Meinung nicht um den gewöhnlichen Diabetes mellitus, sondern um eine „véritable entité clinique et anatomo-pathologique, en un mot, d'une maladie à part“. Das eisenhaltige

Pigment stammt aus dem Blut; die Umwandlung des Hämoglobins in Pigmentkörnchen erfolgt durch eine besondere Tätigkeit des Zellprotoplasmas, namentlich des der Leberzellen; durch die auf diese Weise bewirkte Reizung bzw. Atrophie dieser Zellen kommt es zu einer Störung in der Ausscheidung und zu einer Anhäufung des Pigments.

Richardière beschrieb 1895 einen Fall, der sich besonders dadurch auszeichnete, daß bei bestehender Cirrhose der Leber und bei Haemochromatose keinerlei Anzeichen von Diabetes nachzuweisen waren, dagegen deutliche Sklerose des Pankreas bestand.

Ebenfalls Pankreassklerose und Atrophie fand Dutournier. Er wies das braune Pigment namentlich in der Peripherie der Leberläppchen nach. Es war meist sehr feinkörnig und fand sich in den Leberzellen oft so massenhaft um den Kern herum liegend, daß dieser oft völlig verdeckt wurde. Als einziger Autor berichtet er über das Vorkommen eisenhaltigen Pigments in den willkürlichen Muskeln. Die Nebennierenwand enthielt Cysten mit bräunlichem Inhalt. Im besonderen bemerkt er noch, daß die Krankheit mit heftigem Nasenbluten einherging.

Den Ursprung der Krankheit erblickt er in einer zu Pigmentbildung führenden Blutveränderung; durch das Pigment kommt es zur Pancreatitis, die wiederum für den Diabetes verantwortlich zu machen wäre. Die Erkrankungen der Leber und des Pankreas sind ihm analoge Vorgänge, die er mit dem Ausdruck „pigmentäre Nekrobiose“ belegt.

Ueber das Fehlen des Diabetes bei Lebercirrhose und Haemochromatose berichten im gleichen Jahre Gilbert und Grenet.

Kretz kommt durch eingehende Untersuchungen zu der Ansicht, daß die „Pigmentcirrhose“ nicht als eine besondere Krankheit aufzufassen wäre, sie sich vielmehr nur durch einen höheren Grad der Haemochromatose von anderen Cirrhosen unterscheide. Die Leber ist, wie z. B. Naunyn und Minkowski durch Arsenwasserstoffvergiftungen bei Tieren zeig-

ten, nach seiner Ansicht der Ausscheidungsort für vergiftete und zugrunde gegangene rote Blutkörperchen. Diese sollen direkt „per diapedesin“ in die Leberzellen gelangen und „das Haemosiderin der Ueberrest der in den Leberzellen untergegangenen, durch Giftaufnahme geschädigten roten Blutkörperchen sein“. „Die Alteration des Blutchemismus führt zugeich mit Zelldegeneration und Cirrhose zu Haemosiderinpigmentierung.“

Janselme (1897) fand bei seinem Patienten einen leichten Grad von Anämie, aber keine Hämoglobinämie und fast normales Blut, namentlich kein Pigment im Blut. Er betrachtet die Haemochromatose als primäre Erscheinung, die von Bedeutung für die Leber- und Pankreasveränderungen sei, die Pancreatitis wiederum führe schließlich zum Diabetes.

Im Jahre 1899 teilte Wyß einen Fall mit, der zuerst unter dem Bilde einer Leberhyperämie mit Schwellung des linken Lappens verlaufen war. Erst $^5/_4$ Jahre später zeigten sich Symptome des Diabetes, worauf sich ein rascher Kräfteverfall einstellte. Die mäßig geschwollene, kugelförmige Leber erwies sich als hart, glatt und indolent. Es trat weder Ikterus noch Aszites auf, auch war die Milz anscheinend nicht vergrößert. Dagegen wurde bald eine dunkle Färbung der Haut bemerkt, die im Gesicht und an den Händen besonders deutlich war. Bei der Sektion fand er eine mäßige Hepatitis interstitialis der braungelb verfärbten Leber. Die umliegenden Lymphdrüsen und das Pankreas waren dunkel gelbbraun verfärbt. Letzteres war sehr klein, hatte höchstens $^1/_4$ bis $^1/_6$ seines normalen Volumens und lag in einem Fettklumpen, der deutlich von gleicher Gestalt war. Es setzte sich aus vielen kleinen schokoladebraunen Läppchen zusammen; Kopf und Schwanz zeigten gleichmäßige Entartung. Ueberall gab das Pigment deutliche Eisenreaktion. In der Leber fand Wyß das Pigment hauptsächlich im interstitiellen Gewebe, teilweise auch in den Lymphbahnen und weniger in den Leberläppchen selbst, während es im Pankreas nur in den Lymphdrüsen, namentlich im Drüsenparenchym nach-

zuweisen war. Bei dem Patienten kamen ätiologisch weder Alkohol noch Lues in Frage; da der Patient aber als Chirurg häufig sehr langen Aetherinhalationen bei ziemlich hoher Außentemperatur ausgesetzt war, so könnten diese Momente vielleicht zu einer Zerstörung der roten Blutkörperchen und damit zur Haemochromatose als primäre Erkrankung geführt haben. Diese hätte dann sekundär die übrigen Erkrankungen bewirkt.

Während bisher ein großer Teil der Autoren den Bronzediabetes in Zusammenhang mit einer Pankreasveränderung brachte, behauptet v. Jaksch, daß er keinerlei Degeneration dieses Organs nachweisen konnte.

Sehr ausführliche Untersuchungen über das Wesen dieser Krankheit veröffentlichte Anschütz 1899. Bei einem Alkoholiker fand er neben angehender Lebercirrhose Bronzefärbung der Haut. Erst ¼ Jahr vor dem Exius traten Diabetes, Aszites und Koliken auf, dazu äußerst rapider Kräfteverfall. Bei der Sektion ergaben sich allgemeine Haemochromatose, hypertrophische Lebercirrhose, Induration des Pankreas und kein Pigment in der Mundschleimhaut. Die Haut war grau-bräunlich verfärbt. Ebenso waren Netz, Darm, Herzmuskel, Niere und Milz stark pigmentiert. Die braungelbe Leber enthielt reichlich derbes Bindegewebe. In allen Organen gab das Pigment Eisenreaktion. Auch die retroperitonealen Lymphdrüsen, die Nebennieren, der Plexus chorioideus, die Zirbeldrüse und die Hypophyse waren dunkelbraun bis braunrot verfärbt.

In der Leber fand Anschütz zwei verschiedene Pigmente. Das eine war grobkörnig, braungelb bis braunschwarz und war in Haufen oder parallelen Streifen angeordnet, besonders im Bindegewebe, während es in den Acinis netzförmig verschlungene Züge bildete. In den Leberkapillaren und in den Bindegewebsbrücken zwischen Zentrum und Peripherie des Acinus bildete es richtige Pigmentklumpen. Die andere Art, die sich namentlich in den Leberzellen fand, war feinkörniger.

Innerhalb der Gefäße war kein freies Pigment nachweisbar. Stark pigmentiert und durch die reichliche Anfüllung mit

Pigmentkörnchen vergrößert waren die Kupferschen Sternzellen. Nirgends sah Anschütz Pigmentkristalle. Er glaubt daß ursprünglich jedes Pigment feinkörnig, zackig ist und die größeren Klumpen erst später durch Zusammenbacken entstanden sind. Am wenigsten pigmentiert waren die Wände der Blutgefäße und der Gallenkapillaren.

Bei den Eisenreaktionen bleiben die Pigmentkörner zum Teil unverändert. „Dieses eisenfreie Pigment (Haemofuszin) liegt stets in Zellen, es wird nicht frei in Blutgefäßen gefunden, an Form ist es feinkörnig, gleichmäßiger als das Haemosiderin.“ Doch hat Anschütz auch deutliche Uebergänge zwischen beiden Pigmenten gesehen. Am häufigsten soll dieses Haemofuszin im Bindegewebe der Leberkapsel, seltener in den Wandungen der Blutgefäße und Gallengänge und im portalen Bindegewebe nachzuweisen sein. Eisen wies er nach, indem er die Schnitte mit Ferrocyankalium und Salzsäure behandelte, worauf sofort eine dunkelblaue Färbung eintrat, ähnlich einer Methylenblaufärbung, mit der Perlschen Reaktion. Wurde die Leber durch 24stündige Behandlung mit 10 % Acid. sulfuricum vom Pigment befreit, so sah man meist unveränderte Leberzellen, bedeutende Bindegewebswucherung und gute Kernfärbung. Aehnliche Veränderungen finden sich im Pankreas. Es tritt eine Verminderung der Zahl der Acini und schwere Veränderung der erhaltenen deutlich hervor, zwischen ihnen hat eine Bindegewebswucherung stattgefunden, und fast alle Zellen sind reichlich mit Pigmentkörnern angefüllt. In den Lymphdrüsen fanden sich die größten Pigmentkugeln und vor allem reichlich Haemofuszin. In der Epidermis fand sich nur in den tieferen Schichten der Rete malpighi schwärzlich-braunes Pigment. In den Cutispapillen sah man in den Endothelzellen der Kapillaren und in den Bindegewebszellen gelbbraunes, grobkörniges Pigment. Reich pigmentiert war die Umgebung der Schweißdrüsen und kleinen Gefäße. Während die Nieren wenig Pigment enthielten, war die Zona glomerulosa der Nebennieren reich an feinen Pigment-

körnern innerhalb der Zellen. Im Plexus chorioideus fanden sich oft in einer Zelle beide Pigmente.

Auf Grund seiner eigenen Untersuchungen und durch Vergleichung mit den bisher bekannten Fällen kommt Anschütz zu folgender Theorie: Eine Erkrankung des Blutes und der Zellen der meisten Organe führt zur Haemochromatose. „Die Zellen können unter unbekannten Einflüssen ungeheure Mengen von Blutkörperzerfallprodukten aufnehmen und festhalten, bis sie schließlich einer langsamen Degeneration verfallen. In denjenigen Organen, in welchen die Degenerationen am ausgedehntesten auftreten, kommt es zu einer Art reaktiver Entzündung. So entstehen die Zelldegenerationen und Bindegewebswucherungen der drüsigen Organe ... Für den Diabetes mellitus ist die schwere Erkrankung des Pankreas verantwortlich zu machen."

Göbel ist der Ansicht, daß das Pigment nicht an Ort und Stelle gebildet, vielmehr den Zellen in gelöster Form zugeführt wird. Außerdem bestreitet er, daß das eisenfreie Pigment aus dem eisenhaltigen entstehe. Im Gegensatz hierzu nimmt Hintze (1895) an, daß das Pigment da gebildet werde, wo es nachgewiesen wird. Es kann entstehen durch häufig wiederholte und generalisierte Blutungen, durch andauernden Zerfall roter Blutkörperchen innerhalb der Gefäße oder durch das Zusammentreffen beider Prozesse. Er fand häufig, besonders in der Hypophyse und in den intertubulären Zellhaufen des Pankreas manchmal in ein und derselben Zelle Haemosiderin und Haemofuszin nebeneinander, bisweilen sogar deutliche Uebergangsformen.

Nach der Ansicht von Lubarsch gehört zum Bilde der Haemochromatose die gleichzeitige Anwesenheit von eisenhaltigem und eisenfreiem Pigment. In den Bindegewebszellen und den Epithelien entstehe letzteres aus dem Haemosiderin, während es in den glatten Muskelzellen direkt aus dem Hämoglobin durch eine spezifische Tätigkeit dieser Zellen gebildet werde. Als Beweis führt er den Umstand an, daß sich in der glatten Musku-

latur nie, auch bei Blutungen in nächster Nähe, Haemosiderin finde.

Auch Schmidt glaubt an die Entstehung des Haemofuszins aus dem Haemosiderin. Er nimmt an, daß „das Stadium der positiven Eisenreaktion nur eine Stufe bilde in der fortwährenden Entwicklung des scheinbar unveränderlichen körnigen Pigments und mit dessen zunehmendem Alter verschwinde."

Orth nimmt zwei Möglichkeiten für die übermäßige Pigmentbildung an: Entweder sind die Leberzellen nicht fähig, das ihnen zugeführte Blutfarbstoffmaterial genügend zu verarbeiten, oder trotz ungestörter Funktion wird ihnen ein Ueberschuß an Hämoglobin zugeführt.

Bei Opie (1899) finden wir wieder einen Fall, bei dem Lebercirrhose und Haemochromatose bestand, sich aber kein Diabetes nachweisen ließ, den er aber trotzdem als Bronzediabetes ansah.

Einen etwas abweichenden Verlauf zeigte der Fall von Murri. Es handelte sich um eine Patientin, während in der Mehrzahl sonst nur Männer unter dem Bilde des Bronzediabetes erkrankten. Es wurden zuerst typische Diabetessymptome, Hunger- und Durstgefühl mit gleichzeitig immer mehr zunehmender Körperschwäche beobachtet, zu denen sich eine schnell zunehmende Dunkelfärbung der Haut gesellte, von der nur die Fußsohlen und die Handflächen verschont blieben, bis auf die gering verfärbten Teile der Schläfengegend und der Stirn auch das sonst blasse Gesicht. Daneben bestanden ausgesprochene Anämie und zeitweilige Verdauungsstörungen. Unter Darreichung von Diabeteskost verschwand die Glykosurie innerhalb weniger Wochen, so daß Patientin geheilt die Klinik verlassen konnte. Die Heilbarkeit des Falles führt Murri auf das völlige Fehlen jeder nachweisbaren Lebererkrankung zurück. Murri nimmt an, daß andauernde Schädigungen „im Haushalt des allgemeinen Stoffwechsels" eine Zelldystrophie bewirken, die einhergehe mit der Fähigkeit der Gewebe, den Blutfarbstoff,

der durch vermehrten Zerfall der roten Blutkörperchen frei wird, aufzunehmen, so daß Hämochromatose entstehe, und ferner mit einer Bindegewebsvermehrung und interstitiellen Entzündung in der Leber, schließlich mit der Verminderung der Oxydationsfähigkeit für Kohlehydrate, wodurch der Diabetes erklärt wurde.

Obgleich im Krankheitsbilde des Bronzediabetes bald das eine oder das andere Symptom fehlen kann, möchte ich es bei der sonst so ausgesprochen ungünstigen Prognose dieser Krankheit doch dahingestellt sein lassen, ob wir diesen Fall wirklich als hierhergehörig betrachten dürfen.

Der Fall von Lépine ist dadurch beachtenswert, daß die Pigmentierung der Haut viele Jahre vor dem Diabetes nachzuweisen war. Er fand normale Nebennieren. Nach seiner Ansicht ist die Lebercirrhose das zuerst auftretende Symptom des Bronzediabetes, die für den Diabetes verantwortlich zu machen ist.

Dagegen sieht Steinhaus (1902) in einer Pankreaserkrankung die Ursache des Bronzediabetes. Er fand eine Reihe von Veränderungen in diesem Organ. Durch Hineinwuchern von Bindegewebe zwischen die einzelnen Acini werden diese auseinandergedrängt, so daß das Bild einer „periacinösen Sklerose" entsteht; es finden sich sogar Stellen, wo nur breite Flächen von Bindegewebe und kein Acinus mehr vorhanden ist. Dagegen sind die kleinen Pankreasausführungsgänge reichlich vermehrt. Im ganzen ist die Zahl der noch vorhandenen und schwer geschädigten Acini ausgesprochen geringer als der Norm entspricht. In den Zellen findet sich eisenhaltiges Pigment, und zwar in sämtlichen Acinis. Die Zellen sind teilweise zerfallen oder in Auflösung begriffen. Das interstitielle Gewebe ist in verschiedenem Grade zellig infiltriert.

In anderer Weise erblickt Croftan in dem Pankreas die Ursache für den Bronzediabetes. Er nimmt an, daß dieses Organ ein Ferment erzeugt, welches dem Trypsin verwandt oder sogar mit ihm identisch sei, und das ins Blut, vor allem in die Leukozyten aufgenommen wird. Es setze überall im Körper die Auf-

spaltung der Zuckermoleküle fort. In einer reinen Zucker- und Glykogenlösung ist es jedoch nicht dazu fähig, tut es aber sofort bei Anwesenheit von Hämoglobin. So soll das Hämoglobin in Gallenpigment und Gallensäuren gespalten werden, ebenso der Zucker in einfachere Körper. Er weist dieses Ferment bis in die Langerhansschen Inseln nach. Kann jedoch infolge cirrhotischer Erkrankung des Pankreas dieses Ferment nicht erzeugt werden, so findet kein Abbau des Zuckers mehr statt, und es tritt Glykosurie auf. Andererseits entsteht aus dem Hämoglobin unter dem Einflusse des Zuckergehaltes des Blutes Haematochromatin, der Pigmentfarbstoff. Eine normale Leber entfernt jedoch das Pigment aus dem Blute, so daß nur die Symptome des Diabetes resultieren. „In bronzed diabetes the cirrhotic liver cannot remove the pigment which accumulates."

Eine ähnliche Anschauung vertritt Parker, der im Jahre 1903 einen Fall von „Bronzed Diabetes" publizierte. Es handelte sich um einen 65 jährigen Mann, der nicht Alkoholiker war, wie Parker extra hervorhebt. Es fand sich reichlich Zucker im Urin; die Haut war schwärzlich-bräunlich verfärbt und zeigte fast metallischen Ton (of a dusky metallic hue). Besonders dunkel waren Gesicht, Nacken, Unterschenkel und die Narbe eines alten Ulcus cruris. Er vergleicht die Färbung mit gebrannter Sienna. Die Pigmentierung nahm trotz Hospitalbehandlung zu, ebenso blieb der Zuckergehalt konstant. Die Lippen und Schleimhäute waren grau gefärbt, zeigten aber keine deutliche Pigmentierung. Daneben bestand Ikterus. Milz und Leber waren nicht palpabel; es waren keine Blutungen nachweisbar. Ferner fanden sich Azeton und Azetessigsäure.

Bei der Sektion sah Parker besonders reichliches Pigment in der Temporal- und Ohrengegend, an den Unterschenkeln, dem Dorsum manus und penis, nicht aber an den Unterflächen. Die Leberoberfläche war gleichmäßig rauh und mit kleinen Knötchen besetzt, „like a toad's back". Nebennierenrinde, große Magenkurvatur und Peritoneum waren pigmentiert. Die Leber war cirrhotisch verändert, die Milz vergrößert, pig-

mentiert und zeigt verdickte Trabekel. Das Pankreas war klein und fest und durchzogen von breiten Strängen fibrösen Bindegewebes, Retroperitoneal-, Mesenterial- und Axillardrüsen zeigten eine braune bis olivenbraune Farbe. In der deutlich cirrhotischen Leber fanden sich in den Zellen und im Bindegewebe zahlreiche Pigmentkörner, die eine Eisenreaktion ergaben.

Vom Morbus Addisonii unterscheidet sich nach seiner Ansicht der Bronzediabetes dadurch, daß das Pigment eisenhaltig ist, die Schleimhäute nicht pigmentiert und die Leber und die andern inneren Organe erkrankt sind. Den Diabetes hält er für eine sekundäre Erkrankung; denn falls er zur Girrhose und Pigmentierung führen könnte, müßte der Bronzediabetes öfter auftreten. Außerdem träte der Diabetes meist nur in milder Form eine sekundäre Erkrankung; denn falls er zur Cirrhose und Pigmentation zu beobachten. Dagegen hält er es für wahrscheinlich, daß eine toxische Leber- und Pankreascirrhose den Ausgangspunkt für die Haemochromatose und den Bronzediabetes bildet. „The toxin, causing cirrhosis of the pancreas, leads to an abundant supply of pigment plus sugar, while the same toxin affecting the liver prevents the elimination of the pigment.“ Ob das Pigment an der Lebercirrhose beteiligt ist, oder ob diese allein durch das Toxin verursacht wird, ist ihm zweifelhaft, doch neigt er mehr der zweiten Anschauung zu.

Auch B e a t t i e nimmt ein „toxisches Agens“, das auf dem Zirkulationswege in die großen Drüsen gelangt und hier die Bildung von Pigment bewirkt, als Hauptfaktor bei der Entstehung der Haemochromatose an und steht im übrigen völlig in Uebereinstimmung mit den Theorien von A n s c h ü t z.

Eine Anzahl von Fällen finden wir bei S i m m o n d s. In sämtlichen Beobachtungen handelte es sich um Alkoholiker im höheren Lebensalter (zwischen 45 und 54 Jahren), einmal um eine Frau von 55 Jahren, ebenfalls Trinkerin. In den beiden typischen Fällen sah er ebenfalls Lebercirrhose, Hämochromatose, Glykosurie, also ausgesprochenen Bronzediabetes. Das Pigment gab Eisenreaktion. Daneben sind die anderen Fälle weniger

ausgeprägt, aber wohl nur in gradueller Beziehung von ihnen unterschieden. Bei der Frau z. B. fand sich Zucker im Urin, Lebercirrhose, Aszites, Milzschwellung, Fettdurchwachsung des Pankreas, aber keine makroskopisch erkennbare Hautfärbung. Dagegen wurde mikroskopisch in Leber, Milz, Pankreas und der Haut reichlich Pigment mit Eisenreaktion festgestellt. Diesen und einen ähnlichen Fall hält S i m m o n d s nicht für Bronzediabetes, sondern nur für eine Kombination von Lebercirrhose und Diabetes, trotz naher Verwandtschaft mit dieser Krankheit. In drei weiteren Fällen sah er deutliche Pigmentierung der Haut und der inneren Organe, Leber- und Pankreasveränderungen; dagegen war kein Diabetes nachzuweisen, weil zwei von ihnen bald nach ihrer Einlieferung ad exitum kamen und bei dem dritten nur eine einmalige Urinuntersuchung aus demselben Grunde möglich war, die allerdings negativ ausfiel, so daß also nicht mit Sicherheit festzustellen war, ob nicht doch Diabetes vorlag. Zum mindesten bestand eine nahe Verwandtschaft zwischen den Pigmentcirrhosen mit und ohne Diabetes; da der klinische Verlauf, der anatomische Befund und die ätiologischen Faktoren übereinstimmen, weiterhin auch in ausgesprochenen Fällen von Bronzediabetes namentlich kurz vor dem Tode bisweilen der Zucker im Urin verschwand, sind wohl auch diese Fälle hierher zu rechnen.

S i m m o n d s hat eisenhaltiges Pigment bei den verschiedensten Cachexien, besonders häufig aber bei Lebercirrhose (in 46 Fällen 32 mal) nachweisen können und glaubt nicht, daß die Haemochromatose für die Cirrhose verantwortlich zu machen sei. Denn selbst bei hochgradiger Siderose anämischer und kachektischer Patienten findet sich nur äußerst selten Lebercirrhose. „Haemochromatose und Lebercirrhose sind beide unabhängig voneinander entstanden; sie sind beide die Folge einer chronischen Intoxikation, in der Regel des Alkoholmißbrauchs.“ Daß nun ferner die Haemochromatose allein zum Diabetes führt, hält er für unmöglich, da bei verschiedenen Krankheiten hochgradige Siderosis, nie aber Diabetes vorkommt. Vielmehr wird

wohl der chronische Alkoholabusus, der die Leberveränderungen erzeugt, auch die Ursache für die bindegewebige Entartung und Pigmentierung sein, wodurch die Funktion dieser Drüse so schwer geschädigt werden könnte, daß Glykosurie entsteht. Er hält also den Diabetes für einen Pankreasdiabetes und kommt zu dem Ergebnis, „daß beim Bronzediabetes die Symptomtrias auf eine gemeinsam einwirkende Schädlichkeit, in der Regel den Alkoholmißbrauch zurückzuführen ist. Dieselbe Noxe verursacht die Haemochromatose, die Lebercirrhose, die Pankreasveränderungen und damit auch den Diabetes".

Auch Aschoff ist der Ansicht, daß die drei Symptome unabhängig voneinander durch eine Stoffwechselstörung erzeugt werden, die meist durch Alkoholismus bedingt ist.

Blum hat bei Hunden durch subkutane und intravenöse Injektion von Nebennierensaft Glykosurie und bei genügend großen Mengen auch Braunfärbung der Haut hervorgerufen. Er hält die Nebennieren für ein entgiftendes Organ. Bei Nichtabfassung des freien Giftes würde Nebennierenkachexie und Morbus Addisonii zustande kommen, „bei Entgleiten des schon gebundenen, aber noch nicht unschädlich gemachten" im Falle dauernder Nebenniereninsuffizienz Diabetes. Er sieht eine große Aehnlichkeit zwischen reinen Befunden und dem Bronzediabetes und betrachtet diesen daher als eine Nebennierenerkrankung.

Dagegen berichtet Margain, der unter anderem auch im Blut Pigment nachweisen konnte, über einen Fall von Bronzediabetes mit völlig intakten Nebennieren.

Wille sieht in einer Pankreaserkrankung die Ursache für den Diabetes. Die Haut war bei seinem Patienten schmutzig-grau verfärbt, die Leber cirrhotisch und pigmentiert; im Pankreas fand sich starke Bindegewebsvermehrung und Pigmentierung. Der Diabetes bestand lange Zeit, verschwand jedoch 6 Wochen vor dem Tode. Auch hier handelte es sich um einen Alkoholiker.

Ueber zwei Fälle von Bronzediabetes berichten Hess und Zurhelle 1906. Sie fanden ziemlich starke Hautpigmentierung, starke Lebercirrhose, Atrophie und Fettdurchwachsung

des Pankreas. Diese Organe waren braunrot verfärbt und enthielten mikroskopisch reichlich Pigment. Die Schleimhäute waren frei, dagegen waren fast sämtliche inneren Organe pigmentiert, u. a. Hypophyse, Plexus chorioideus, Bulbi olfaktorii, Parotis, Bronchi, Schilddrüse, Zwischenwirbelscheiben, Lymphdrüsen usw.; doch konnten sie nirgends im Blut freies Pigment nachweisen. Sie glauben, daß die Bildung und Ablagerung des Pigmentes in den Zellen erfolgt, nachdem sich das Zellprotoplasma mit dem aufgelösten Hämoglobin durchtränkt hat. Auch konnten sie, wie schon früher mehrere Autoren vielfach in derselben Zelle deutliche Uebergänge aus eisenhaltigem in eisenfreies Pigment nachweisen, weshalb sie es nicht für angängig halten, einen Unterschied zwischen Haemosiderin und Haemofuszin zu machen. Da sich in den meisten sezernierenden Organen Pigment, aber keine Cirrhose findet, außerdem aber in der Leber nicht etwa schon vorher geschädigte Zellen, sondern häufig gerade die jüngsten Zellen sich durch reichliche Pigmentaufnahme auszeichnen, kommen sie zu dem Schluß, daß die Lebercirrhose und die Pigmentierung der genannten Organe unabhängig voneinander entstanden sind und nebeneinander verlaufen. Vielleicht ist auch eine durch den Alkoholismus beeinflußte Stoffwechselstörung die gemeinsame Ursache für beide. Dieselbe Störung führt dann endlich auch zum Diabetes.

Eine „forme fruste“ des Bronzediabetes beschreibt R ö s s l e. Bei einem Trinker fand sich starke Lebercirrhose, ohne Atrophie, Milzschwellung, schiefrige Färbung und Induration des Pankreas und Aszites. Da der Patient 4 Stunden nach seiner Einlieferung in die Klinik starb, konnte kein Diabetes festgestellt werden.

Mikroskopisch fand sich eine starke Phagocytose roter Blutkörperchen durch Leberzellen; oft bis zu 30 Erythrocyten in einer Zelle. Neben solchen von gewöhnlicher Größe häufig nur rostbraune Pigmentkörner und -klümpchen, anscheinend durch Schrumpfung aus roten Blutkörperchen entstanden. Diese Phagocytose komt nicht durch eine einfache Dispedese der roten

Blutkörperchen durch die Kapillarwände zustande, sondern durch Kontinuitätstrennungen des Endothelbelags und durch Untergang zahlreicher Kapillarwandzellen. So kommen die Blutkörperchen direkt in Berührung mit den Leberzellen und werden von deren Protoplasma aufgenommen und verdaut, zum Teil jedoch bleiben sie unverzehrt als Pigmentkörnchen und -stäubchen übrig. Während nun eine gesteigerte Bindegewebsproduktion stattfindet, leidet gleichzeitig die Ernährung der äußersten Parenchymzellen, die bald zugrunde gehen, so daß im Bindegewebe nur das Pigment übrig bleibt.

Im Pankreas fanden sich starke Fettdurchwachsungen und zahlreiche feine Narbenzüge in den Läppchen, anscheinend von der erheblich verdickten Wand des Ausführungsganges strahlig ausgehend. Die Langerhansschen Inseln waren an Zahl sehr vermindert und ziemlich klein und bildeten Mittelpunkte für die zusammenstrahlenden Bindegewebszüge.

Rössle sieht nicht im Alkoholismus, sondern in infektiös-toxischen Momenten die Ursache der Erkrankung, besonders wegen der „attackenweise erfolgenden Angriffe und Verschlimmerungen (Fieberanfälle mit Ikterus), der akuten Milzschwellungen, der Zeichen haemorrhagischer Diathese und schließlich der Zeichen starker Blutdissolutionen in der Haemochromatose". Eine infektiös-toxische Kapillaritis bewirkt die Phagocytose roter Blutkörperchen mittelbar durch Untergang der Kapillarwände und schließlich auch die Haemochromatose. Nach seiner Ansicht ist streng zwischen Haemochromatose und Siderosis zu unterscheiden; während bei dieser es nur zur Pigmentablagerung in Organen kommt, die normalerweise Blutbestandteile verarbeiten, soll bei jener, die einen pathologischen Prozeß darstellt, die Verarbeitung von Blutkörperchen innerhalb von Drüsenepithelien das wesentliche sein. Die Folge dieser Kapillaritis, resp. Haemochromatose ist die Cirrhose von Leber und Pankreas, die wiederum zum letzten Symptom des Bronzediabetes, dem Diabetes, führen.

Einen etwas abweichenden Verlauf zeigte der 1907 von

Heller beschriebene Fall. Ungefähr 30 Jahre vor dem Tode wurde bereits hochgradiger Diabetes nachgewiesen, und erst nach ungefähr 10 bis 15 Jahren wurde eine bleigrau bis graubronzefarbene Verfärbung der Haut der Wangen bemerkt, während alle anderen Hautstellen keine abnormen Färbungen zeigten. Leber und Milz waren nicht deutlich vergrößert. Es fand keine Sektion statt, nur die Haut wurde mikroskopisch untersucht. Es wurde gelbbraunes Pigment nachgewiesen, das aber keine Perlsche Eisenreaktion gab. Es befand sich in der Basalschicht des Rete und in der subepithelialen Schicht des Corium und erstreckte sich vom Stratum corneum etwa 0,15 mm in die Tiefe. Nirgends waren größere Schollen nachweisbar. Heller glaubt nicht, daß eine primäre Pankreas- oder Lebererkrankung für den Diabetes verantwortlich zu machen sei, ebensowenig an eine Verschleppung des Pigments durch die Blutbahn; denn eine schwere Erkrankung beider Organe war klinisch nicht nachweisbar, ferner sind eine Reihe von Fällen mit völlig normalem Pankreas bekannt, daneben bestand der Diabetes schon jahrelang vor der Bildung von Pigment, das auch nur an ganz umschriebener Stelle auftrat.

Futcher fand bei seinem Fall das Pigment hauptsächlich in der Epidermis und besonders gehäuft in den Epithelzellen der Schweißdrüsen und deren Ausführungsgängen. Er konnte deutlichen Eisengehalt feststellen.

Landolfi und Severino kamen 1907 zu der Annahme, daß als Ursache für die Entstehung des Bronzediabetes eine Intoxikation durch einen noch unbekannten Parasiten anzunehmen sei, der sich in der Milz oder im Darmkanal befinde. Er erzeuge zwei Gifte: ein siderogenes, das zur Haemolyse führe, und ein sklerogenes, das zusammen mit den Schlacken der Haemolyse Veränderungen in der Leber, dem Pankreas und den Nebennieren bewirke.

Pel (1909) hat 3 Fälle von Bronzediabetes beobachtet. Er fand, daß die Zeichen des Diabetes und der Lebercirrhose lange nicht so deutlich ausgebildet waren wie in Fällen, bei denen

diese Krankheiten für sich allein vorkamen. Er sah nur mäßige Zeichen portaler Stauung, einmal allerdings stärkeren Aszites, und konnte eine harte granulierte Leber feststellen. Er hält es für möglich, daß eine vorhergegangene Lues ursächlich in Betracht kommt, und schlägt deshalb therapeutisch Jodkalium vor. Die Haut war bald bronzefarben wie bei Addisonscher Krankheit, bald dunkelgrau bis bräunlich wie bei Argyrose oder Arsenikmelanose. Das Wesen des Bronzediabetes sieht er in abnormen Zersetzungen und Ablagerungen des Blutfarbstoffes als primäre Ursache oder Störungen in der Produktion oder in der Umsetzung des Pigments. Auch eine Mitbeteiligung der Nebennieren hält er bei der den Kranken eigenen Prostation für wahrscheinlich.

Bernouilli berichtet über einen Mann, dem seit 7 Monaten ein Dunklerwerden der Haut auffiel. Nach 5 Monaten wurde eine Lebercirrhose festgestellt und im Urin reichlich Zucker nachgewiesen. Infolge von schnell zunehmendem Kräfteverfall kam es sehr bald zum Exitus. Bei der Sektion fand sich in derMehrzahl der Organe eisenhaltiges Pigment, in der Leber allein über 18 g Eisen. Mikroskopisch bot die Leber deutlich das Bild der hypertrophischen Pigmentcirrhose. Er sieht auch diejenigen Fälle als Bronzediabetes an, bei denen sich wohl Haemochromatose und Lebercirrhose, aber kein Diabetes findet. Eine Ursache für die Entstehung der Krankheit hat er nicht finden können.

Martineck beobachtete einen Trinker, bei dem drei Jahre nach Feststellung eines Leberleidens die ersten Zeichen des Diabetes auftraten. Im Urin fand sich reichlich Zucker. Gleichzeitig bemerkte er ein Dunklerwerden der Hände, Füße und des Gesichts. Die Haut war blaugrau bis glaugelb verfärbt, Handteller, Fußsohlen und Schleimhäute waren frei. Es bestand kein Ikterus. Merkwürdigerweise schwankte die Hautfärbung an einzelnen Tagen in ihrer Intensität sehr stark. Bei der mikroskopischen Untersuchung eines aus dem Handrücken entnommenen Hautstückchens fand er in der Basalschicht des

Rete Malpighi reichliches braungelbes, körniges Pigment, das meistens kuppenförmig dem Kern auflagerte und nur selten die Zellen ganz ausfüllte. Stellenweise fand sich das Pigment nicht in der Basalschicht, sondern in den mittleren Zellenlagen des Rete Malpighi. Weniger reichlich war es in der Cutis in Bindegewebszellen, in den Epithelien einer Schweißdrüse und als braune Schollen im Unterhautgewebe. Nur im Rete Malpighi gab es keine Perlsche Eisenreaktion, die sonst überall deutlich positiv ausfiel. Da sich in einzelnen Zellarten nur Haemofuszin, in anderen nur Haemosiderin findet, nimmt er eine aktive Beteiligung deser Zellen bei der Bildung des Pigmentes an, das aus dem Blutfarbstoff stammend ihnen in gelöster Form zugeführt wird.

Als Ursache für die Kombination von Pigmentbildung und Cirrhose nimmt Martineck eine gemeinsame Schädigung an, vor allem den Alkoholismus, der ja auch häufig zur einfachen Lebercirrhose führt. Daneben kommen gelegentlich auch noch Lues, Bleiintoxikation und wie in seinem Falle Trauma in Betracht. Die Pigmentcirrhose ist nur eine sich durch eine stärker ausgebildete Haemochromatose von anderen unterscheidende Cirrhose; da schon bei der einfachen Cirrhose gelegentlich, wenn auch selten, Diabetes beobachtet wird, wäre es denkbar, „daß ein höherer Grad von Haemochromatose auch eine stärkere Schädigung der Organfunktion bedingt und daß auf diese Weise, sei es von der Leber, sei es vom Pankreas aus, ein Diabetes entsteht". Er hält es daher für richtiger, die Erkrankung nicht als Bronzediabetes, sondern als „Pigmentcirrhose-Diabetes" zu benennen.

Bei dem Fall, den Ridder 1910 mitteilte, bemerkte der Patient zuerst ein Gefühl der Mattigkeit und Schwere in den angeschwollenen Füßen und Unterschenkeln mit gleichzeitigem Dunklerwerden der Haut an den Füßen, Unterschenkeln, Händen und dem Gesicht. Klinisch fand sich derbe, höckerige, nicht druckempfindliche Leber, die deutlich vergrößert war, und graubraune Pigmentierung des Körpers, besonders an den genannten Stellen, ebenso auch Pigmentflecken an der Mundschleim-

haut, aber kein Ikterus, kein Aszites, kein Zucker. Erst nach drei Jahren traten bei rapidem Kräfteverfall 6 % Zucker auf. Die Pigmentierung nahm zu und zeigte z. B. im Gesicht und an den Schleimhäuten einen dunkelbraunen Ton, an dem übrigen Körper einen graublauen. Es wurden Azeton, Azetessigsäure und bis zu 10 % Zucker nachgewiesen. Bei gleichzeitiger Parotitis trat unter zunehmender Schwäche und Teilnahmlosigkeit, aber ohne Koma 4 Monate, nachdem zum ersten Male Zucker gefunden worden war, der Exitus ein.

Bei der Sektion fanden sich in der Milz eine Anzahl leicht erhabener Verdickungen in der Kapsel von graubräunlicher Farbe. Der Darm war schmutzig grau, seine Schleimhaut braunrot bis schwärzlich verfärbt. Die Leber zeigte mäßige Cirrhose und Pigment in der Glissonschen Kapsel, den Kapillarendothelien, den Leberzellen und den frisch gewucherten Gallengängen. Das Pigment war eisenhaltig. Im Pankreas sah er mäßige Bindegewebsvermehrung und in den Zellen des interstitiellen Gewebes reichlich Pigment, das aber nicht überall Eisenreaktion gab. Im Unterhautbindegewebe waren besonders die Zellen in der Umgebung der Haarbälge und Schweißdrüsen pigmentiert. Auch Milz, Parotis, Schilddrüse und die portalen Lymphdrüsen enthielten eisenhaltiges Pigment. R i d d e r sah ebenso wie R ö s s l e in den Leberzellen, besonders in den durch stärkere Bindegewebsbildung abgesprengten Zellgruppen und den in der Peripherie der Acini gelegenen Zellen, ferner im Pankreas Phagocytose der roten Blutkörperchen.

Die Aetiologie des Bronzediabetes ist ihm nicht klar, doch hält er einen Einfluß des Alkoholismus nicht für wahrscheinlich. Er sieht in der Lebererkrankung das Hauptmoment, und zwar in einer durch eine unbekannte Noxe bedingten Schädigung der Leberzellfunktion, die zu einer Ansammlung und Anhäufung von Blutzerfallsprodukten in der Leber und später in den anderen Organen führt. Betreffs der Entstehung der Pigmentbildung folgt er Q u i n c k e s Ansicht. Die Lebererkrankung soll dann weiter einen fortschreitenden Zelluntergang, eine Art reaktiver

Entzündung und eine Bindegewebeneubildung in diesen Organen bewirken, die, wenn sie einen bestimmten Grad, vor allem im Pankreas, erreicht haben, endlich Ursache für den Diabetes würden.

Quincke und Hoppe-Seyler halten es nicht für angängig, den Bronzediabetes als ein besonderes Krankheitsbild anzusehen. Die Ablagerung eisenhaltigen Pigmentes in Zellen finde sich bei den verschiedensten Erkrankungen und führe nicht zur Lebercirrhose. Quincke bezeichnete diesen Befund als Siderosis der Leber und der betreffenden anderen Organe. Unter anderem könne diese Siderosis auch bei Diabetes auftreten. In seinem Fall bestand eine Vermehrung des interstitiellen Gewebes in der Leber, aber nur in so geringem Grade, daß man diesen Zustand keineswegs als Cirrhose bezeichnen könnte. Weiter fand er noch in einigen Lebern von Diabetikern Eisenanhäufung, niemals aber Cirrhose. Selbstverständlich könnte auch neben dem Diabetes mit Pigmentansammlung unabhängig davon eine Lebercirrhose vorkommen. Als Beweis dient ihm das häufige Vorkommen von „Siderosis“ bei perniciöser Anämie; bei einem solchen Fall fand er sogar Lebercirrhose, die anscheinend schon lange bestanden hatte, ehe die perniciöse Anämie — wie bei den andern Fällen des Diabetes — auftrat. Zur Unterstützung seiner Behauptung führt er auch eine Beobachtung Marchands an, der Siderosis und Lebercirrhose bei einem Phthisiker gefunden hatte. Die Ursache für die Häufigkeit der Komplikation von Diabetes und Cirrhose sieht er entweder im Alkoholismus oder in der Möglichkeit, daß in cirrhotischen Lebern die Eisenablagerung besonders reichlich stattfände.

Hoppe-Seyler (1912) kommt zu der Ansicht, daß eine noch nicht bekannte Noxe ein haemolytisches Gift hervorbringt, ferner eine Schädigung der Kapillarwände bewirkt, so daß sie für rote Blutkörperchen oder Teile derselben besonders durchlässig werden. Außerdem störe sie die Funktion der Leberzellen in der Weise, daß die Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen in ihnen aufgespeichert würden, anstatt zur Bildung neuer Ery-

throzyten verwandt zu werden, wodurch gleichzeitig abnorme Bindegewebswucherung bewirkt würde. Diese schädliche Noxe wäre vielleicht im Magendarmkanal zu suchen und finde sich häufig bei Trinkern. Auch die Veränderungen im Pankreas und in den übrigen pigmentierten Organen wären auf sie zurückzuführen. Der Diabetes habe vielleicht seine Ursache in einer Pankreasstörung, die auf chronischen Arterienveränderungen beruhe.

Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Ewald hatte die Liebenswürdigkeit, mir einen im Augustahospital beobachteten ähnlichen Fall zur Verfügung zu stellen, den ich hier anführen möchte.

Anamnese: E. B., 54 Jahre alt, Oberst a. D. Patient hat in der Jugend einmal Typhus durchgemacht, ist sonst immer gesund gewesen. Er nahm ohne jede Erkrankung, abgesehen von Verwundungen, an den Feldzügen teil.

Sechs Jahre bevor er das Hospital aufsuchte, litt er an Influenza, angeblich mit nachfolgender Nephritis.

Zwei Jahre später wurde Diabetes festgestellt, weshalb er dreimal in Karlsbad und Neuenahr war.

Im Januar und Februar litt er an Appetitlosigkeit, Schwäche und Frösten, doch besserte sich der Zustand wieder bis Ende Februar. Etwa am 1. III. setzte ein neuer Anfall ein, so daß Patient 3 Tage zu Bett bleiben mußte. Die Fröste sollen nicht täglich, sondern meist alle 2 Tage und zu verschiedenen Tageszeiten aufgetreten sein. Während der letzten Anfälle, die in Berlin stattfanden, trat jedesmal vollkommene Bewußtlosigkeit ein, die stundenlang dauerte. Schon vor dem Frost setzte Teilnahmlosigkeit und eine gewisse Unruhe ein, woran Patient das Kommen des Frostes bemerkte.

Schon seit längerer Zeit ist ihm eine dunkle Gesichtsfarbe aufgefallen, die bald stärker, bald weniger stark war, doch kann er einen bestimmten Termin für ihr erstes Auftreten nicht angeben.

Status: Großer, stark abgemagerter Herr. Gesichtsfarbe sehr dunkel, fast braunschwarz, Konjunktiven blaß, Lippen leicht

cyanotisch, Farbe des Körpers gelbbräunlich. In der Skrotalgegend intriginöses Ekzem. Oedem der Füße und Unterschenkel, leichtes Anasarka der Bauchhaut, Rückenhaut ebenfalls ödematös. Zunge sehr trocken und brückig. Die Schleimhaut des Mundes ist von normaler Farbe. Kein Sklerenikterus.

Pulmones: ohne Befund. Kein Sputum.

Cor.: Normale Dämpfung; Töne rein.

Radialarterie zeigt mäßige Atheromatose.

Puls regelmäßig, nicht frequenter als normal (70).

Abdomen: Im Magen keine Plätschergeräusche.

Mäßiger Aszites.

Die Leber überragt den Rippenbogen um 4 Querfinger; sie hat einen scharfen Rand und fühlt sich sehr hart an.

Die Milz ist weder palpabel noch perkutorisch vergrößert. Die Inguinaldrüsen sind leicht geschwollen. Kein Sternalschmerz.

Urin: Menge 1200 bis 1600 täglich, Albumen 0, Saccharum + (4,2 %).

Eisenchloridprobe +. Keine Leukozyten.

Stuhl: 3- bis 6mal täglich, riecht nach Erde, ist sehr dünnflüssig und braun gefärbt. Er enthält kein Sanguis. Im mikroskopischen Präparat zeigt sich eine Unmasse von Bakterien. Die Wohlgemuthsche Probe ergibt ein amylolytisches Ferment.

Ein frisches Blutpräparat zeigt normale Verhältnisse. Keine Plasmodien.

13. III. 1913: Aufnahme abends 6 Uhr. Temperatur 38,1. Puls 70. Keine Benommenheit. Verordnung flüssiger Kost nebst passenden Getränken.

14. III. Morgens fühlt sich Patient sehr wohl. Temp. 37,5. Gegen Mittag tritt eine gewisse Unruhe und Apathie ein, 4½ Uhr sehr starker Schüttelfrost, die Temperatur steigt später bis 41,0. Patient deliriert leicht. 7 Uhr: Patient ist noch immer vollständig benommen, reagiert kaum auf Anrufen und ist unfähig, Nahrung aufzunehmen.

15. III. Temperatur morgens 37,0. 11¾ Uhr Schüttelfrost.

Ein während des Frostes angefertigtes Blutpräparat ergibt nichts Pathologisches. Keine Plasmodien. Temp. 41,0.

16. III. Temp. wieder ziemlich normal. Patient erhält mittags 1,0 g Chinin. Am ganzen Tag kein Frost, kein Fieber. Vollständigstes Wohlbefinden. Die Oedeme und ebenso der Aszites gehen zurück. Es stellt sich wieder Appetit ein und die Trockenheit der Schleimhäute vermindert sich.

17. III. 1,0 g Chinin; vollständigstes Wohlbefinden.

18. III. Temp. morgens 36,5. Chinin ausgesetzt. Es erfolgt mittags ein Schüttelfrost nebst Fieber, 40,6. Abends Temp. 36,5.

19. III. Morgens wieder Schüttelfrost, die Temp. steigt bis 39,7. Es wird sofort 1,0 Chinin gegeben. Trotzdem ist nachmittags 5 Uhr noch eine Temperatur von 39,0 und vollständige Benommenheit vorhanden. Während des Anfalles keine Vergrößerung der Milzdämpfung (Perisplenitis nach früherem Typhus ??).

20. III. 1,0 Chinin. Am ganzen Tage kein Fieber und kein Schüttelfrost aufgetreten. Die während der Anfälle stark gedunkelte Gesichtsfarbe ist wieder heller geworden. Wegen heftiger Diarrhoe 10 Tropfen Tinctura opii.

21. III. Morgens 1,0 Chinin. Ausgezeichnetes subjektives Befinden. Der Puls setzt stark aus und ist viel kleiner als früher.

22. III. Morgens 8 Uhr angefertigte Blutpräparate zeigen völlig normalen Befund. 1,0 g Chinin. Patient steht auf. Nachmittags wieder Frost. Temp. 40.

23. III. Morgens Chinin. Mittags wieder Schüttelfrost. Die Temp. steigt von 36,2 auf 39,8. Das Blut ist nach der Untersuchung von Herrn Prof. Dr. Pfeiffer im Institut für Infektionskrankheiten frei von Malaria. Während des Anfalls ist Patient vollkommen somnolent. Die Farbe des Gesichts ist dunkler als sonst. Der Zuckergehalt des Urins beträgt nur noch 0,4 %. Im Urin keine Azetessigsäure, kein Indikan, keine Diazoreaktion; Rosenbach 0.

Wenn kein Anfall erfolgt, ist der Urin hell, nach einem An-

fall trüb und dick. Der Puls ist voll und weich; keine ausgeprägte Sklerose.

Der untere Leberrand ist sehr scharf, 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens deutlich palpabel. Die Leberoberfläche ist völlig glatt. Der Aszites ist heute sehr deutlich nachweisbar. Dazu traten Durchfälle auf.

24.—27. III. Kein Fieber, Befinden unverändert.

28. III. Im Laufe des gestrigen Nachmittags traten plötzlich starke Blasenschmerzen auf, die sich bis zu einem Schüttelfrost steigerten. Die Temperatur stieg bis zu 40,2°. Dabei war Patient wieder völlig bewußtlos. Die Augen bleiben ohne jede Reflexerregbarkeit von den Konjunktiven aus offen stehen. Der Puls geht regelmäßig, wird aber sehr klein. Erst gegen Abend zwischen 9 und 10 Uhr sank die Temperatur wieder, und es trat Schlaf ein. Der Frost dauerte angeblich 1 bis 2 Stunden, das Bewußtsein war in der ersten Zeit erhalten, ging erst dann verloren. Heute Morgen ist Patient wieder wie immer. Gestern wurde mit dem Urin fast reiner Eiter, dann Eiter mit Urin vermischt, entleert. Es bestehen starke Ekchimosen, hinter der Vorhaut etwas Eiteransammlung. Der Stuhl ist andauernd diarrhöisch und braun. Er enthielt bei einer kürzlich vorgenommenen Untersuchung eine gleichmäßige Masse verschiedener Bakterien und verhältnismäßig wenig unverdaute Muskelfasern. Heute morgen sind beiderseitig Ober- und Unterschenkel mit petechialen Exanthemen bedeckt. Auf dem Abdomen finden sich einige ältere bräunliche Pigmentflecke. Der Appetit ist leidlich und auch durch die regelmäßigen Chinindosen nicht wesentlich alteriert.

29. III. Am Morgen wieder Ansteigen der Temperatur auf 40,2°, mittags 39,2°. Nachmittags trat plötzlich Exitus ein.

Eine eingehendere Untersuchung der inneren Organe war aus äußeren Gründen leider nicht möglich. Doch wurde zweifelsfrei eine Lebercirrhose, Milzvergrößerung und ein Prostataabszeß festgestellt. In der linken Niere wurde ein etwa walnußgroßer, mißfarbener, zum Teil zystischer Herd von jauchiger Beschaffenheit gefunden, der nicht mit dem Nieren-

becken in Zusammenhang stand. Das Pankreas war völlig normal. Die Prostata zeigte auf der rechten Seite eine jauchige Abszeßhöhle.

Dürfen wir nun dieses Krankheitsbild als Bronzediabetes bezeichnen? Bevor ich diese Frage beantworte, möchte ich erst einmal kurz aus den mir aus der Literatur zur Verfügung stehenden Fällen die wichtigsten Krankheitssymptome zusammenstellen.

Bemerkenswert ist, daß bisher der Bronzediabetes fast nur bei Männern zur Beobachtung gekommen ist; Ausnahmen machen nur der schon oben erwähnte Fall von Murri, der eine 59jährige Frau betraf, und ein Fall von Simmonds: 55jährige Trinkerin. Während letzterer wohl mit Bestimmtheit als Bronzediabetes zu bezeichnen ist, ist dies bei ersterem wohl doch sehr zweifelhaft, vor allem des merkwürdigen Verlaufes wegen. Die Krankheit tritt zwischen dem 30. und 73. Lebensjahre auf: 2mal finden wir sie bei Patienten im Alter von 30 Jahren, 4mal zwischen 31—35 Jahren, 3mal zwischen 36 und 40, 9mal zwischen 41 und 45, 11mal zwischen 46 und 50, 11mal zwischen 51 und 60, 3mal zwischen 60 und 73 Jahren; also in der Mehrzahl der Fälle (72 %) zwischen dem 41. und 60. Lebensjahre.

Während einige Autoren einer vorhergegangenen Syphilis für die Entstehung der Krankheit größere Bedeutung zuschreiben, ist es mir nur in einem einzigen Falle (Martineck) möglich gewesen, in der Anamnese eine Angabe über frühere Lues zu finden, während sie in einem 2. wahrscheinlich war. Bei dem 1. Fall von Janselme wird auf eine Bleiintoxikation hingewiesen, die nach 10 Tagen zum Diabetes geführt haben soll. Dagegen ist nach meiner Meinung eine andere anamnestische Angabe für das Verständnis der Krankheit von größter Wichtigkeit. In 18 Fällen finden wir in der Anamnese starken Alkoholmißbrauch, der jedoch noch bei viel mehr Patienten sicher vorgelegen hat, ohne daß vielleicht darauf geachtet wor-

den ist, während nur ganz vereinzelt sich eine sichere Angabe über das Gegenteil findet.

Die Krankheit beginnt meist mit hartnäckigen Verdauungsstörungen, und bald pflegen sich ihre Kardinalsymptome einzustellen: Lebercirrhose, Hautverfärbung und Diabetes. Merkwürdig ist, daß eine einzelne dieser Krankheitserscheinungen bisweilen jahrelang bestehen kann, bevor sich das klinische Bild des Bronzediabetes entwickelt. Auch über die Aufeinanderfolge der betreffenden Symptome läßt sich keine Regel aufstellen; so findet sich z. B. bei Lépine schon viele Jahre vor dem Beginn des Diabetes die charakteristische Hautverfärbung, ebenso bei Marie-Acard, während meist das Umgekehrte der Fall war. Schwierigkeiten in bezug auf die Diagnose bieten jene gar nicht so seltenen Fälle, die nur 2 der erwähnten Kardinalsymptome zeigen. So finden wir z. B. bei einer Reihe von Autoren die Angabe, daß zwar Pigmentierung und Lebercirrhose, aber kein Diabetes bei ihren Fällen bestanden hätte (Foa, Opie, Brault, Gilbert-Grenet, Letulle, Richardière). Diese Beobachtung verliert jedoch an Bedeutung bei Feststellung der Tatsache, daß bisweilen, namentlich kurz vor dem Tode, selbst starker Diabetes zeitweilig verschwand; so z. B. bei Gonzalez über ¾ Jahre, bei Letulle 2 Monate, bei Anschütz mehrere Wochen, ferner bei Marie-Acard, Buß, Wille, Dutournier usw. Meistens ist der Diabetes das erste bemerkenswerte Symptom des Bronzediabetes, häufig tritt er auch mit den anderen Erscheinungen zusammen auf, oder diese folgen ihm jedenfalls sehr bald. Nur bei dem Fall von Heller traten erst 11 Jahre nach Feststellung des Diabetes weitere Symptome des Bronzediabetes auf. Ueber die Menge des ausgeschiedenen Zuckers läßt sich keine Regel aufstellen. Während wir in einzelnen Fällen große Mengen finden (Ridder: 10 %), bleiben andere während des ganzen Krankheitsverlaufes nur auf höchstens 1 % oder noch weniger. Im Allgemeinen handelt es sich aber wohl meist nicht um sehr schweren Diabetes. Auf eine Beobachtung möchte ich noch hinweisen, nämlich den ungünstigen Einfluß,

den das Einsetzen des Diabetes in bezug auf die Prognose ausübt. Unter den 35 mir bekannten Fällen, bei denen der Beginn der Zuckerausscheidung mit Gewißheit bestimmt werden konnte, befinden sich nicht weniger als 24, bei denen innerhalb eines Jahres nach Auftreten des Diabetes der Exitus erfolgte, bei 5 innerhalb des 2. Jahres und nur bei dem schon mehrfach erwähnten Falle von Heller bestand die Krankheit 31 Jahre. Ein rapider Kräfteverfall ist fast immer die Folge des Diabetes.

Ein zweites Kardinalsymptom des Bronzediabetes ist die abnorme Pigmentierung der Kranken. In 35 Fällen wird über eine allmählich auftretende Dunkelfärbung der Haut berichtet, während sich bei einigen anderen mikroskopisch Pigment in der Haut nachweisen ließ. Nur bei wenigen zweifelhaften Fällen war die Haut frei. Besonders dunkel war meist das Gesicht verfärbt, bei Barth auch das Skrotum, während öfters Handteller und Fußsohlen auffallend hell blieben. Die verschiedensten Farbtöne wurden beobachtet; erdfarben, bronzeähnlich, grauschwarz mit metallischen Reflexen, schwärzlich braun, blauschwärzlich, bräunlich, braungelb, mattgrau, mulattenfarbig, so daß eine Unterscheidung von anderen mit Hautverfärbung einhergehenden Krankheiten leicht Schwierigkeiten bereiten konnte. Besonders erschwert wurde die Diagnose, wenn sich daneben Ikterus fand (Hanot nd Schachmann, Simmonds, Palma, Parker). Wichtig ist vor allem die Unterscheidung zwischen Bronzediabetes und Morbus Addisonii. Bei letzterer Krankheit findet sich das Pigment auch mit Vorliebe an den der Sonne ausgesetzten Körperstellen, dem Gesicht und den Handrücken, doch ist es hier nicht gleichmäßig verbreitet, sondern bildet häufig kleinere umschriebene Pigmentflecken, zwischen denen sich völlig blasse Stellen finden. Ferner sind die Schleimhäute, besonders des Mundes, von der Pigmentierung betroffen, beim Bronzediabetes dagegen sind sie fast immer frei, nur in wenigen Fällen, z. B. bei Mossé und Daunic, Massary und Poitier, Ridder, wird eine Pigmentierung der Mundschleimhaut erwähnt. Auch findet sich bei der Addisonschen

Krankheit das Pigment gewöhnlich an den Stellen des Rumpfes am meisten, die dem Kleiderdruck besonders ausgesetzt sind: Schultergräten, Schlüsselbeinen, Darmbeinkämmen usw. Nach längerem Gebrauch von Arsen- und Silberpräparaten, auch von Höllenstein, finden sich gelegentlich Hautverfärbungen, die jedoch auch die Schleimhäute und Nagelbetten befallen und einen mehr fleckigen Charakter haben. Weniger kommt das Chloasma gravidarum hier in Betracht. Auch bei Syphilis findet sich, wenn auch sehr selten, eine diffuse, graue bis braune Pigmentierung der Haut, besonders des Halses, die sich jedoch durch die zahlreichen helleren Flecken auszeichnet. Auch im Verlauf von Tuberkulose- und Karzinomkachexien wird eine diffuse Hautbräunung beobachtet; doch ist hier durch Feststellung der Grundkrankheit die Diagnose nicht allzu schwierig.

Die Hautverfärbung ist jedoch nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen Pigmentierung, von der am stärksten Leber und Pankreas betroffen sind. Daneben findet sich auch Pigment in der Milz, den Nieren und Nebennieren, den Lymphdrüsen, der Speichel- und Schilddrüse, der Prostata, dem Herz, dem Knorpel, dem Plexus chorioideus und in vielen anderen Organen. Die Mehrzahl der Autoren nimmt jetzt zwei Arten von Pigment an: „Haemosiderin", das grobkörniger ist und mit Ferrocyankali und Salzsäure die Perlsche Eisenreaktion gibt, und ein feinkörniges ohne Eisenreaktion, „Haemofuszin", das als eine weitere Entwicklungsstufe des ersteren angesehen wird.

Als drittes Hauptsymptom endlich ist die Lebercirrhose anzuführen, die sich in mehr oder weniger ausgebildeter Form in sämtlichen Fällen findet. Die Leber ist fast stets vergrößert, von derberer Konsistenz und höherem Gewicht; häufig über 2000 g. Nur in dem Fall von Hanot und Schachmann wird über das Vorkommen einer charakteristischen atrophischen Cirrhose berichtet.

Daneben bestehen aber beim Bronzediabetes noch eine Reihe Veränderungen in anderen Organen, die sicher für das Krankheitsbild von großer Bedeutung sind. So ist häufig das Pan-

kreas nicht nur sehr stark pigmentiert, sondern es ist in einer großen Zahl der genauer untersuchten Fälle schwer geschädigt. Nur Brault und Galliard berichten über ein pigmentfreies Pankreas; während dagegen besonders in den älteren Fällen öfters sich keine Angaben über eine Erkrankung dieses Organs fanden, da keine mikroskopische Untersuchung stattfand. Sehr häufig kommt eine Cirrhose oder interstitielle Pankreatitis vor, die dieselben Züge trägt wie die entsprechenden Leberveränderungen. Zwischen den einzelnen Lobulis und Acinis findet sich reichlich vermehrtes Bindegewebe, stellenweise in großer Menge. Gleichzeitig tritt eine Neubildung von Pankreasgängen hervor. Die Langerhansschen Inseln sind teilweise fibrös degeneriert und atrophisch, auch ihre Zahl ist vermindert. Daneben bemerkt man eine sehr starke Fettdurchwachsung des Organs, die bei Rössle, Simmonds und Kretz besonders deutlich auffiel. Infolge dieser Erscheinungen ist die öfters beobachtete Störung der Pankreasverdauung wohl genügend erklärt, ebenso wie die häufigen Schmerzen im Abdomen, die gerade im Beginn des Bronzediabetes auftreten.

Bemerkenswert ist, daß die Milz im allgemeinen nur sehr wenige Veränderungen zeigt und vor allem durch eine nur ganz geringe Pigmentierung in den meisten Fällen auffällt. Bei zwölf Patienten ließ sich klinisch eine Vergrößerung dieses Organs feststellen, ohne daß sich sonstige Veränderungen fanden; sehr selten ist fibröse Sklerosierung.

Die Nebennieren sind fast immer gesund gefunden worden; nur vereinzelt, z. B. bei Parker und Gonzalez, wird eine starke Pigmentierung der Rinde, besonders der Epithelien der Zona glomerulosa, erwähnt. Dutournier fand in der Rindenwand Cysten mit bräunlich gefärbtem Inhalt. Ohne Befund sind meist auch die Nieren.

Auffallend ist ferner das relativ häufige Vorkommen von Aszites. Ich fand bei 43 Fällen 13 mal positive Angaben darüber, ferner von Pericarditis und Perisplenitis: 9- bzw. 7mal.

Sehr interessant sind auch die Angaben über Blutungen

aus den peripheren Gefäßen. So berichtet Gonzalez über Hämaturie und starkes Nasenbluten: Letulle beobachtete im Verlauf des Bronzediabetes eine Purpura, ebenso Barth, drei Tage vor dem Tode seines Patienten, und Hanot und Schachmann. Naunyn erwähnt eine Hämoglobinurie. Daß bei den wenigen Fällen, die uns von Bronzediabetes bekannt sind, sich relativ so oft zufällig diese Blutungen finden, scheint mir entgegen der Ansicht verschiedener Autoren ein Befund zu sein, der in Zusammenhang mit der Grundkrankheit zu bringen ist. Vielmehr möchte ich doch annehmen, daß dieselbe Noxe, die die Störungen in den anderen Organen bewirkt, auch eine Schädigung der Gefäßwandungen zur Folge hat. Für die Bildung des Pigmentes sind diese Blutungen allerdings wohl als belanglos anzusehen.

Neben anderen Verdauungsstörungen kam auch viermal Ikterus zur Beobachtung (Simmonds, Palma, Parker, Hanot und Schachmann). Sein Vorkommen ist nur insoweit von Bedeutung, als er die Stellung der Diagnose recht erschweren kann.

Welche dieser Symptome finden wir nun bei unserem Patienten?

In erster Linie ist hier der Diabetes zu nennen, der während des ganzen Krankheitsverlaufes nie über mäßige Grade hinausging und kurz vor dem Tode auf 0,4 % sank. Der Verlauf der Krankheit weicht insofern etwas von der Mehrzahl der Fälle ab, daß die Zuckerausscheidung beinahe 4 Jahre bestand.

Ferner zeigte die Haut des gesamten Körpers eine starke Pigmentation; besonders das Gesicht war sehr dunkel, fast braunschwarz, während am übrigen Körper ein mehr gelbbräunlicher Ton vorherrschte. Ein Zeitpunkt für den Beginn der Hautverfärbung konnte nicht mit Sicherheit angegeben werden, doch bestand sie auch schon einige Jahre. Die Schleimhäute waren frei von Pigment; auch bestand kein Ikterus.

Die Leber war vergrößert, überragte den Rippenbogen um vier Querfinger, fühlte sich sehr hart an und hatte einen scharfen

Rand. Bei der Sektion fand sich das typische Bild der hypertrophischen Lebercirrhose. Daneben fanden sich als Zeichen portaler Stauung Oedeme an den Füßen und Unterschenkeln, Anasarka der Bauch- und Rückenhaut und mäßiger Aszites. Störungen am Pankreas waren nicht nachzuweisen. Klinisch bot auch die Milz keine Besonderheiten; dagegen ergab die Sektion eine starke Vergrößerung dieses Organs.

Im übrigen ist noch hervorzuheben, daß es sich auch hier um einen Mann handelt; auch das Alter — 54 Jahre — entspricht durchaus der Norm. Ob übermäßiger Alkoholmißbrauch vorgelegen hat, läßt sich nicht mit Gewißheit feststellen, doch liegt jedenfalls Verdacht vor. Die Krankheit nahm einen raschen Verlauf und ging mit rapidem Kräfteverfall einher, nachdem sie erst einmal, eingeleitet von Verdauungsstörungen, zur vollen Ausbildung gelangt war.

Nur ein Umstand war es, der eine Zeitlang an der Richtigkeit der Diagnose zweifeln machen konnte: der abnorme Temperaturverlauf. Der Gedanke lag nahe, daß es sich um eine Malaria handelte. Die Unregelmäßigkeit der Fröste, das Fehlen von Plasmodien bei häufigen Blutuntersuchungen und auch die Wirkungslosigkeit von Chinin sprachen jedoch neben den anderen Erscheinungen dagegen, ohne daß allerdings die Ursache für diesen merkwürdigen Krankheitsverlauf, bei dem, da die Untersuchung auf Malaria negativ verlief, selbstverständlich auf einen in der Tiefe gelegenen Abszeß gefahndet wurde, klinisch festgestellt werden konnte. Die Aufklärung gab dann der Prostataabszeß, der wohl auch als unmittelbare Todesursache anzusprechen ist. In dieser Beziehung besteht eine Uebereinstimmung mit dem Falle von Ridder, wo ein Parotisabszeß ad exitum führte. Bemerkenswert sind schließlich auch noch die in der letzten Zeit der Krankheit auftretenden Petechien an den Ober- und Unterschenkeln und die circumskripten Pigmentflecken auf der Bauchhaut, die wohl von älteren Hautblutungen herrührten.

So kann es also wohl keinem Zweifel unterliegen, daß es

sich bei unserm Patienten wirklich um einen der seltenen Fälle von Bronzediabetes gehandelt hat. Was die Entstehung der Krankheit anbelangt, so ist mein Fall genau so unklar wie sämtliche bisher veröffentlichten.

Einen wesentlichen Faktor sehe ich im Alkoholismus, der auf irgendeine, noch unbekannte Weise zu einer übermäßigen Zersetzung der roten Blutkörperchen führen könnte, gleichzeitig aber auch ungünstig auf die Funktion der Leberzellen wirkt, so daß diese die Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen nicht weiter verarbeiten können, sie vielmehr in großer Menge in sich aufspeichern müssen. Endlich wäre die übermäßige Bindegewebswucherung auf dieselbe Ursache zurückzuführen. Aehnliche Veränderungen werden dann natürlich auch in den anderen Organen hervorgerufen, wobei die des Pankreas von besonderer Bedeutung sind, da sie für die Entstehung des Diabetes verantwortlich zu machen wären. Auf diese Weise wäre es auch zu erklären, daß es eine große Zahl von Fällen gibt, bei denen bald das eine oder andere der typischen Symptome des Bronzediabetes fehlt, da die Schädigung nicht gleichmäßig sämtliche Organe betrifft, vielleicht aber schwächere Stellen zuerst und besonders stark ergreift. So bilden sich die einzelnen Erscheinungen in verschiedenster Reihenfolge aus und behalten bis zuletzt auch Unterschiede in der Intensität ihrer Entwicklung.

Denkbar, wenn auch nicht sehr wahrscheinlich, wäre es endlich auch, daß die Theorie von L a n d o l f i und S e v e r i n o recht hätte, die einen Parasiten in der Milz oder im Darmkanal annimmt. Dieser bewirke durch zwei Gifte erstens Haemolyse, ferner in Verbindung mit deren Schlacken Veränderungen, besonders in der Leber und im Pankreas.

So muß es also späteren Forschungen überlassen bleiben, Licht in das Wesen der noch immer rätselhaften Krankheit zu bringen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. E w a l d für die Anregung zu dieser Arbeit und seine gütige Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

## Literaturverzeichnis.


Quincke: Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1880. Bd. XXXV, XXXVII.
Hanot et Chauffard: Revue de médecine. 1882.
Letulle: Société méd. des hôspitaux. 1885.
Hanot et Schachmann: Archives physiolog. norm. et pathol. 1886. III.
Brault et Galliard: Archives générales. 1888.
Barth: Bulletin de société anatom. 1888.
Jürgens: Berl. klinische Wochenschrift. 1890. 35.
Hernandez Gonzalez: Thèse de Montpellier. 1892.
Palma: Berl. klin. Woch. 1893. 34.
Hoppe-Seyler: 1. Archiv für klinische Medizin. 1894. — 2. Die Krankheiten der Leber. Berlin 1912.
Quincke und Hoppe-Seyler: Nothnagels Handbuch.
Mossé et Daunic: Gazette hebdomadaire. 1895. Nr. 28, 29.
Buss: Dissertation. 1894. Göttingen.
Mossé: La Semaine médicale 1894.
Massary et Poitier: Bullet. soc. anatom. 1895.
Acard: Thèse de Paris. 1895.
Biondi: Zieglers Beiträge. 1895. 18.
Brault: Bullet. de la société anatom. 1895.
Auscher et Lapicque: Société de biologie. 1895.
Marie: La semaine médicale. 1895.
Dutcournier: Thèse de Paris. 1895.
Kretz: Beiträge z. klin. Med. u. Chirurg. Wien 1896. 15.
Wyss: Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte. 1899.
Anschütz: Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1899.

Göbel: Virchows Archiv. 136.
Hintze: Ebenda. 139.
Orth: Lehrbuch der speziellen Pathologie.
Opie: Journal of exper. med. 4. 1899.
Murri: Wiener klin. Rundschau. Nr. 23, 24.
Lépine: Lyon médecin. 1903. 15.
Parker: The British Medical journal. 1903.
Croftan: Americ. Journ. of Med. Scienses. 1902.
Steinhaus: Deutsch. Archiv f. klinische Med. 1902.
Beattie: Journal of Pathologie and Bacteriologie. 1903/04.
Simmonds: Münchner Med. Woch. 1904.
—: Berliner klin. Woch. 1909.
Blum: Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 71.
Wille: 1. Jahrbuch der Hamburger Staatskrankenanstalten. V.
2. Archiv für klin. Medizin. Band 63.
Margain: Revue de méd. 1905.
Hess und Zurhelle: Zeitschrift f. klin. Medizin. Bd. 57.
Rössle: Zieglers Beiträge. 1906. Bd. 41.
Heller: Deutsche Medizin. Woch. 1907.
Futcher: Journal of medical science. 1907.
Landolfi und Severino: Deutsche Med. Woch. 1907.
Pel: Die Krankheiten der Leber, der Gallenwege und Pfortader. Jena 1909.
Martineck: Charité-Annalen. 1909. Bd. 33.
Bernouilli: Deutsche Mediz. Wochenschrift. 1910. Nr. 22.
Ridder: Deutsche Medizin. Woch. 1910.
Ewald: Leberkrankheiten. 1913.

# Lebenslauf.

Ich, Verfasser dieser Arbeit, Paul Wilhelm Schneider, evangelischer Konfession, bin am 8. August 1889 zu Markvippach in Thüringen als Sohn des Bürgerschullehrers Florentin Schneider geboren. Ich besuchte die Realschule zu Apolda und das Großherzogliche Realgymnasium zu Weimar. Ostern 1908 erlangte ich das Zeugnis der Reife und studierte von da bis Ostern 1913 an der Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen zu Berlin Medizin. Im Sommer 1908 diente ich mit der Waffe bei der 3. Kompagnie Garde-Füsilier-Regiments. Im Sommersemester 1910 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Am 1. März 1913 wurde ich zum Unterarzt beim 1. Kurhessischen Feldartillerie Regiment Nr. 11 ernannt. Mein praktisches Jahr leistete ich vom 1. März 1913 bis 28. Februar 1914 am Königl. Charité-Krankenhause zu Berlin ab. Während dieser Zeit war ich tätig auf der psychiatrischen Klinik (Geh. Rat Prof. Dr. Bonhoeffer), der II. medizinischen Klinik (Geh. Rat Prof. Dr. Kraus), der chirurgischen Klinik (Geh. Rat Prof. Dr. Hildebrand) und der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten (Geh. Rat Prof. Dr. Lesser). Im Sommersemester 1914 legte ich die ärztliche Staatsprüfung ab.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Kliniken, Kurse und Vorlesungen folgender Herren Professoren und Dozenten:

Axhausen, Benda, Bier, Bonhoeffer, Brieger, Bumm, Celen, Engler, Ewald, Fischer, Flügge, Fränkel (†), Freund, Frey, Gabriel, Goldscheider, Heffter, Hertwig, Heubner, Hildebrand, Hiller, His, Kilian, A. Köhler, Kraus, Krückmann, Lesser, Orth, Passow, Posner, Rubens, Rubner, Rumpel, Schulze, Schwendener, Sonnenburg, Stier, Straßmann, Stumpf, Virchow, Waldeyer, Williger.

Allen diesen Herren spreche ich an dieser Stelle meinen ganz ergebenen Dank aus.